

### الفحص الفرزي الوراثي والعلاج الجيني للبشر

#### توقى الأمراض الوراثية البشرية

هناك آلاف من الأمراض البشرية التي ترجع إلى خلل في الجينات. والكثير من هذه الحالات تعد شديدة وخطرة. والكثير منها لا يمكن الشفاء منه أو حتى معالجته علاجاً مباشراً - أى بمثل ما تعالج العدوى البكتيرية بمهاجمتها بمضاد حيوى. وأقصى ما يمكن هو التخفيف من بعض أعراض المرض. وكمثل فإن تراكم المخاط الذى يصاحب التليف الحوصلى يمكن تحسينه وإن كان ذلك فحسب عن طريق علاج طبيعى مؤلم ومتكرر. وأحد الأهداف الرئيسية للبحوث الحالية هو أن هذه الحالات يمكن تناولها بالعلاج «بالجينات» - أى بإحلال أو إصلاح الجين المختل وظيفيا. وهذا أمر يمكن التوصل إليه، ليس بالتدخل فى دنا الموجود فى خلايا البويضات أو الحيوانات المنوية (العلاج الجينى للخط الجرثومى) كما يحدث فى إنتاج الحيوانات عبر الجينية، وإنما يكون التوصل إليه بتعديل الجينات فى أنسجة معينة فى الجسم (العلاج الجينى للخلايا الجسدية).

والعلاج الجينى للخط الجرثومى لا يعد من الأهداف الشرعية للطب البشرى، على الأقل فى المستقبل المنظور. فالعلاج الذى من هذا النوع وإن كان يمكن أن يطرح أملا فى تخليص عائلة من أحد الأمراض الوراثية الخطيرة، إلا أنه يثير قضايا

أخلاقية خطيرة. وفوق ذلك فإنه ليس ضرورياً حيث أن تشخيص ما قبل الغرس هو وانتخاب الأجنة يصلان بنا إلى نفس الهدف وبطريقة أكثر بساطة وأمناً. أما العلاج الجيني للخلية الجسدية فهدفه من حيث المبدأ هو التغلب على الأمراض الخلقية الناتجة عن خلل في جينات وظيفتها الطبيعية هي أن تنتج إنزيمات معينة أو بروتينات أخرى. وأحد أمثلة ذلك هو أنيميا الثاليسيميا التي تحدث عندما تفشل خلايا نخاع العظم المقدرة لها أن تصبح خلايا حمراء في إنتاج القدر الكافي من الهيموجلوبين. ويحدث هذا بسبب خلل في واحد من جينات الجلوبيين الرئيسية. وفي هذه الحالة، كما في حالات خلل الجينات في الأنسجة الأخرى، يكون الهدف هو إعادة القدرة على إنتاج البروتين الناقص بتصحيح أو تعويض الخلل الجيني المسبب للحالة.

والعلاج الجيني للخلية الجسدية يساعد فقط الفرد الذي يجرى علاجه. ومن الناحية الأخرى فإن العلاج الجيني للخط الجرثومي سيصحح الخلل الجيني في الخلايا الجرثومية، وبالتالي فإنه سيمنع المرض في أجيال المستقبل. وسيتم إدخال جين يقوم بوظيفته بالكامل للداخل من خلية البويضة المخصبة أو داخل جنين مبكر جداً بما يؤكد أن هذا الجين سوف ينسخ عندما تنقسم الخلايا، وسيكون بهذا موجوداً عملياً في كل خلايا الفرد الكامل النمو. وأى خطأ في العلاج الجيني للخط الوراثي قد يؤدي إلى ما يقابله من شذوذ يظهر في كل خلايا البالغ في السياق المناسب.

وقد شهد عام ١٩٩٠ إعلان أول خطوات متماسكة في العلاج الجيني للخلايا الجسدية. وقد انبثقت أوجه التقدم هذه عن برنامج بحث أوسع بشأن عمل خريطة للعيوب الوراثية وطرائق فرزها. وبالتالي، فإن من المناسب قبل مناقشة العلاج الجيني الذي أثار اهتماماً عظيماً، أن ننظر أحد أوجه التناول التي أدت بالفعل إلى تخفيف عبء المعاناة التي تسببها أمراض التليف الحوصلي، وأنيميا الثاليسيميا، وحثل ديوكين العضلي، وغير ذلك من الأمراض الوراثية.

وأول جزء من طريقة التناول هذه التى تنقسم إلى جزئين، هو تحديد موقع الجينات المسئولة عن هذه الحالات، أو على الأقل تحديد موقع جينات واسمة تكون وثيقة الارتباط بالجين المعنى. والجزء الثانى هو الفحص الفرزى للخلايا الجينية فى وقت مبكر من الحمل بحثا عن هذه الواسمات أو الراقمات (الفحص الفرزى ما قبل الولادة). وبضم هذين التكنيكين، فإنها معا يجعلان من الممكن التعرف على الأجنة المصابة، وبالتالي منع المرض بأن يجهض الحمل إذا اختار ذلك الزوجان المعنيان. وسوف نبدأ بالفحص الفرزى ما قبل الولادة لأن وسائله أكثر إكتمالا عن قدرتنا على تحديد موقع الجينات المسببة للمرض، ولأن هذه الوسائل تمدنا بمعلومات مفيدة حتى قبل التحديد الدقيق لتتابعات دنا الخاصة المسئولة عن أمراض معينة.

### الفحص الفرزى ما قبل الولادة:

فى الحالات التى يكون لها تاريخ عائلى لخلل مندلى، أو شذوذ كروموزومى متوارث، أو عندما يكون الزوجان قد أنجبا من قبل طفلا معيبا، أو عندما تكون الأم فى سن فوق الخامسة والثلاثين (وبالتالى فهى أكثر تعرضا لأن تنجب طفلا مصابا بمتلازمة داون)، فى هذه الحالات يتم عادة عرض وسائل التشخيص قبل الولادة. وهذه الوسائل يمكن أن تمدنا بنتائج تؤدي إما إلى طمأنة الوالدين، أو إلى إعطائهما معلومات يستطيعان بناء عليها أن يتخذا قرارهما بإجهاض أو عدم إجهاض الحمل.

و «البذل الأميوسى» وسيلة راسخة لتشخيص ما قبل الولادة، ويتم إجراؤه عند الأسابيع ١٥ - ١٦ من الحمل. وفيه يستعمل المسح بالأشعة فوق الصوتية لتحديد موقع المشيمة، ثم يسحب من التجويف الأميوسى كمية صغيرة من السائل الأميوسى وذلك من خلال إحدى الإبر. وبالإضافة إلى إجراء تحليل كيميائى للسائل بحثا عن المواد التى تدل على حالات مثل شق العمود الفقرى، فإنه يمكن أيضا تزريع الخلايا الأميوسية (التي يطرحها جلد الجنين) ثم تفحص كروموزوماتها لإثبات أو نفى متلازمة داون. والسائل الأميوسى يمدنا أيضا بدنا الذى يمكن فحصه

للكشف عما تم التعرف عليه الآن من أغلاط الأيض الموروثة وغير ذلك من الحالات ذات الأساس الوراثي، وكلها حالات تتزايد عددا.

أما «أخذ عينة من الحمل المشيمية» فهذه وسيلة قد أدخلت فى وقت أحدث، وتؤدى نفس وظيفة البذل الأميوسى. على أن لها ميزة مهمة تفوق ما للبذل الأميوسى، وهى أن هذه الطريقة يمكن إجراؤها فى وقت أكثر تبكيرا بما له أهميته، أى فى الشهور الثلاثة الأولى من الحمل، بكل ما لذلك من المزايا الإكلنيكية والنفسية فيما لو وجب إتخاذ قرار بالإجهاض. والحمل المشيمية هى جزء من المشيمة المتنامية، ويمكن أخذ عينة منها باستخدام إبرة بزل، إما من خلال المهبل، أو من خلال البطن، وذلك فى وقت مبكر إبتداء من ٨ أسابيع حتى ١١ أو ١٢ أسبوعا. ولما كانت الخلايا المخملية المشيمية مستقاة من البويضة المخصبة، فإنها تستطيع أن تعطينا إرشادا موثوقا به بالنسبة للتكوين الوراثي للجنين: على أن إحدى مضار هذه الطريقة هى أنها مصحوبة بمعدل للإجهاض التلقائى أعلى مما يصاحب البذل الأميوسى. فالبذل الأميوسى يزيد من نسبة خطر الإجهاض بما يقرب من ١ بالمائة بينما أخذ عينة الحمل المشيمية يزيد بما يقرب من ٤ فى المائة.

ويمكن أيضا تحديد جنس الجنين بتحليل الخلايا التى نحصل عليها باستخدام أى من التكنيكين. ورغم أنه يمكن للوالدين إستغلال النتائج فى إختيار جنس وليدهما لأغراض غير طبية، إلا أن الهدف الرئيسى هو مساعدتهما فى إتخاذ قرار بشأن الإجهاض فيما إذا كان يحتمل أن تنجب الأم طفلا مصابا بحالة من الحالات التى تتقرر حسب أحد كروموزومى الجنس. وكمثل، فإن هناك أمراض معينة مصحوبة بجنين شاذ محمول على كروموزوم إكس، وفى هذه الحالات قد تكون معرفة جنس الجنين مفيدة حين لا يتاح اختبار آخر أكثر خصوصية (من نوع الاختبارات التى سنذكرها فى الفقرة التالية).

**المجسات، والواسمات، والطرائق الكاشفة الأخرى:**

ثمة طريقة تحليل بالإرتباط تعتمد على مدى توارث جينات معينة معاً، وتتيح هذه

الطريقة لتحديد مواقع الجينات الطافرة فوق الكروموزومات البشرية والتي تكون مسئولة عن أمراض وراثية معينة. ويتطلب هذا التكنيك وجود أجيال عديدة وأعداد كبيرة من الأفراد، وبالتالي فهو تكنيك أصعب كثيرا عند تطبيقه على أفراد البشر بدلا من ذباب الدروزوفيليا أو نبات البسلة. ومع ذلك فقد تم تحديد موقع جينات كثيرة بهذه الطريقة ثم نسخت خضريا وتم تحديد تتابعات دنا الخاصة بها. وهذا يجعل من الممكن إنتاج مجسات دنا المقابلة لها، بما يسهل التعرف عليها على نحو حاسم.

وهناك أمراض كثيرة أخرى لم يتم بعد تحديد جيناتها، وإنما رسمت خريطة تقريبية لمواقعها على الكروموزومات. وهذه الجينات يمكن أيضا التعرف عليها باستخدام واسمات من دنا مرتبطة بها، وإن كان هذا على نحو أقل تأكدا. ومما نهدف إليه أن نعرف بحلول نهاية القرن مواضع كل الجينات البشرية، وأن يتم تحديد التابع في كل الجينات المهمة إكلنكيا، وذلك من خلال مشروع الطاقم الوراثي البشري.

### الفحص الفرزى لأمراض الهيموجلوبين:

تنبأ منظمة الصحة العالمية أنه بحلول عام ٢٠٠٠ سيكون ٧ في المائة تقريبا من سكان العالم حاملين لأهم أنواع أمراض الهيموجلوبين غير السوى. وهذه حالات خطيرة تنجم عن فشل الهيموجلوبين الموجود في الخلايا الحمراء في أن يحمل الأوكسجين إلى الأنسجة بالطريقة الطبيعية. وهذه الأمراض هي أكثر الأمراض الوراثية شيوعا بين البشر. ولما كانت وسائل العلاج هنا أبعد من أن يكون مرضية، فإن تناول الحالى هو محاولة تجنب ولادة أطفال مصابين. وبالتالي فإن الوسائل الرئيسية لمكافحة هذه الأمراض في المستقبل المنظور ستظل من خلال تشخيص ما قبل الولادة الذى يعقبه إجهاض الحمل، وكذلك بالكشف عن حاملى المرض.

وفى بعض الأمراض مثل أنيميا الخلية المنجلية، تقع مسئولية المرض على وجود شذوذ فى بنية جزيء الهيموجلوبين. ومن الناحية الأخرى فإن حالات الثاليسيميا

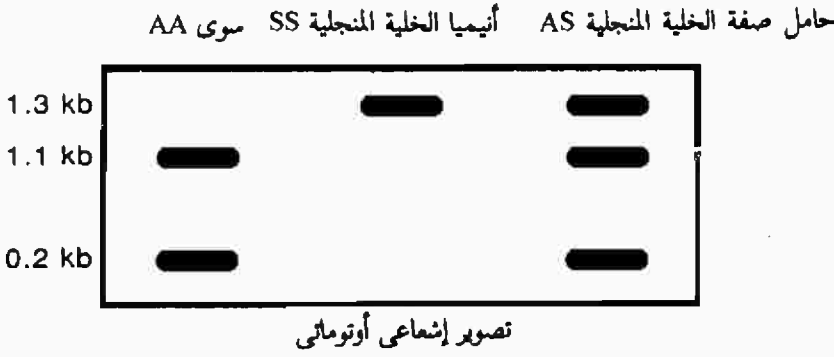
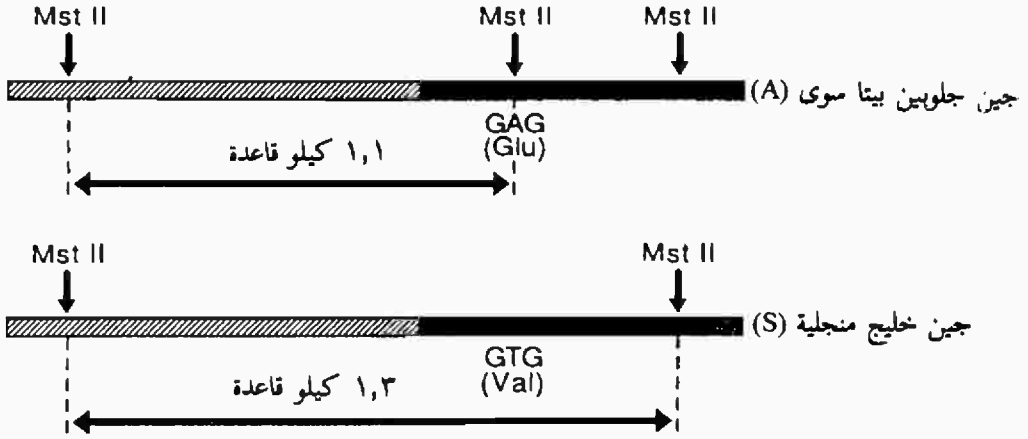
تظهر عندما يحدث فى سلسلة أو أكثر من السلاسل الأربع الجلوبينية التى تكون جزئ الهيموجلوبين (وهى إثنان من نوع ألفا وإثنان من نوع بيتا) أن يتم تكوينها بمعدل أبطأ، مما يؤدى إلى عدم توازن فى السلاسل. ففي ثاليسيميا ألفا نجد أن إنتاج سلاسل جلوبين ألفا إما غير موجود (ألفا صفر) أو هو منخفض (ألفا +). والأفراد الذين لديهم صفة ثاليسيميا ألفا صفر ينقصهم كلا جينى جلوبين ألفا فوق واحد من الكروموزومات (وتكون الجينات الأربعة ناقصة فى حالة أصالة اللاقحة). وفى حالة صفة ثاليسيميا ألفا + يتوقف نشاط جين واحد لجلوبين ألفا (إما بالنقص أو الطفر)، ويظل الآخر سليماً. وقد وجدنا أكثر من ٩٠ طفرة مختلفة تسبب ثاليسيميا بيتا. وهى إما أن تمنع تكوين سلاسل جلوبين بيتا (بيتا صفر) أو تقلله (بيتا +). ولنلاحظ أنه بينما تختلف هذه الطفرات إحداها عن الأخرى (بما ينتج عنه تراكيب وراثية مختلفة) فإن النتيجة النهائية (الصفة الظاهرة) يمكن أن تكون متماثلة بالضبط.

وقد تم فى السنوات الحديثة إحراز أوجه تقدم لها قدرها فى وسائل تشخيص ما قبل الولادة لأمراض الهيموجلوبين غير السوى، والكثير من هذه الأبحاث كان رائدها هو سير دافيد ويدرول وزملاؤه فى مستشفى جون رادكليف بأوكسفورد. وأوجه التقدم هذه فى التشخيص الوراثى قد بنيت على التكنيكات الأقدم التى تتعرف على الأشكال غير السوية للهيموجلوبين فى خلايا الدم الحمراء، وهى خلايا يتم الحصول عليها بتمرير إبرة داخل المشيمة أو الحبل السرى لسحب الدم. وقد كان لهذه الوسائل فعاليتها (فقد نتج عنها مثلاً، هبوط واضح فى معدل ولادة حالات ثاليسيميا بيتا ذات اللاقحة الأصلية فى قبرص)، ورغم هذا فإن لهذه الوسائل أحد المساوئ الكبيرة، وذلك أنها لا يمكن إستخدامها إلا فى وقت متأخر فى فترة الأشهر الثلاثة الثانية من الحمل. أما عندما نركز على الجينات بدلا من التركيز على ما تنتجه من هيموجلوبينات، فإننا نستطيع إتخاذ طرائق التناول الأحدث وذلك حتى قبل أن تكون الخلايا الحمراء متاحة كعينات تؤخذ. وأول أوجه التقدم هذه هو ما تم فى أواخر السبعينيات بإستخدام خلايا السائل الأمنيوسى التى يجرى الحصول عليها

مبكرا فى فترة الأشهر الثلاثة الثانية. كما تم أثناء أوائل الثمانينيات أول تشخيصات ناجحة على دنا الحمل المشيمية التى يتم أخذ عيناتها فى فترة الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.

وعندما يتاح لنا أحد المجسمات الجينية ذات الخصوصية، يكون تشخيص ما قبل الولادة بسيطا نسبيا. وتوضح لنا هذه القاعدة فى حالات أنيميا الخلية المنجلية، التى يسببها أن أحد الأحماض الأمينية، وهو حمض الجلوتاميك، يحل مكان حمض الفالين عند موقع معين فى سلسلة جلوبين بيتا. ويمكن تشخيص هذا المرض بالكشف عن الطفرة المختصة به فى خلايا الحمل المشيمية. فيقوم أحد فنى المعمل بإستخلاص دنا من الخلايا ويضيف إنزيم الأندونوكليز التحديدى الذى يقطع الجين عند كودون حمض الجلوتاميك. ثم يوضع «مهضوم» دنا فوق جيل لفصل الشظايا ذات الأحجام المختلفة، وتعامل هذه بمجس مرقوم يسبر وجود جين الجلوبين. ثم يكشف لنا فيلم أشعة عن النتيجة. فإذا كان الهيموجلوبين سويا فإن إنزيم الأندونوكليز سيقسمه إلى قطعتين، كل منهما تتهجن مع المجس. وينتج عن ذلك شريطان قاتمان. أما إذا كان الهيموجلوبين من نوع الخلية المنجلية فإنه لن ينقسم، وبالتالي لن يكون هناك سوى شريط واحد قاتم (انظر شكل ١ ، ٨).

وفى حالة ثاليسيميا ألفا، يمكن استخدام الفشل فى التهجين مع مجسات جين ألفا جلوبين لإثبات نقص الجين فى حالة أصالة اللاقحة. على أن التشخيص فى معظم حالات أمراض الهيموجلوبين غير السوى يعتمد على التعرف على تباينات طول شظايا التحديد أو (الرفلبات) Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP). أما حالات ثاليسيميا بيتا فإن تشخيصها أصعب بسبب العدد الكبير للطفرات التى تسبب المرض. وإذا كان علينا أن نستخدم تحليل دنا لتشخيص ما قبل الولادة، فإنه يجب دراسة كل عائلة بمفردها لتحديد طبيعة الطفرة - وإن كانت توجد مجسات معينة مخصوصة تفيد فى العشائر التى تشيع فيها طفرات معينة.



شكل (١، ٨) تشخيص ما قبل الولادة لأنيميا الخلية المنجلية

بإستخدام إنزيم تحديد Mst II

وفى سردينيا مثلا حيث معظم حالات ثاليسيميا بيتا ناجمة عن طفرة فى منطقة اللغو عند موقع معين على جين سلسلة بيتا، سجل فريق للبحث أنه قد استخدم مجسا جينيا معيناً للتعرف على ٩٤ زوجاً لديهم هذه الطفرة وذلك من بين ١٩٣ حالة حمل معرضة لخطر حمل جنين أصيل اللاقحة بالنسبة لثاليسيميا بيتا صفر. وفى بلد مثل المملكة المتحدة حيث السكان من المهاجرين المعرضين لخطر أمراض الهيموجلوبين، تنتمى أصولهم لمنطقة البحر المتوسط وشبه القارة الهندية والشرق

الأوسط وأماكن أخرى، وحيث يتضمن هؤلاء أفراداً فيهم مدى واسع من طفرات التاليسيميا المختلفة، في بلد كهذا تكون مهمة إجراء التشخيص والفرز ما قبل الولادة مهمة أصعب كثيراً.

### تشخيص ما قبل الولادة باستخدام الرقليات :

عندما يكون من المتاح وجود مجلس جيني خصوصي كما في حالة مرض الخلية المنجلية، يصبح تشخيص ما قبل الولادة مسألة سهلة نسبياً. أما في حالة مرض هنتنغتون فإنه يلزم تكتيك مختلف تماماً للفحص الفرزي. وهذا المرض بلاء يصيب الجهاز العصبي المركزي إصابة تظل تطرد تقدماً، ويتميز بحركات لا إرادية، وفقدان السيطرة على الجهاز الحركي، مع عته ذهني، وتظهر الأعراض عادة في العقد الرابع أو الخامس من العمر. وما من علاج للمرض. وكل ما يمكن عمله هو مداواة لتخفيف الأعراض، وتظل الأعراض تتقدم حتى يموت المريض بعد ١٥ - ١٧ سنة ومرض هنتنغتون يتم توارثه كصفة وراثية سائدة، مما يعني أن كل ابن وابنة للشخص المصاب لديه احتمال من ٥٠ في المائة لأن تظهر الحالة عليه.

وتشخيص ما قبل الولادة لمرض هنتنغتون يعتمد على تكتيك تم إبتكاره في أواخر السبعينيات، وهو تكتيك زاد كثيراً من تعجيل قدرتنا على رسم خريطة للجينات البشرية. وهذا التكتيك يستغل على نحو بارع ما يوجد من أوجه الاختلاف (تعدد الأشكال) في تنابعات دنا غير المشفرة والتي توجد مبعثرة خلال كل الكروموزومات البشرية. وبعض أوجه الاختلاف هذه التي تعرف بأنها تباينات طول شظايا التحديد، تقع في الأماكن التي تقصّها إنزيمات التحديد.

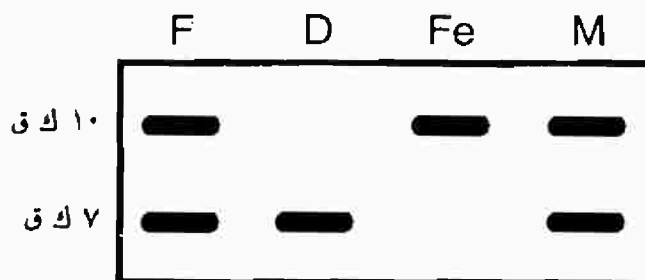
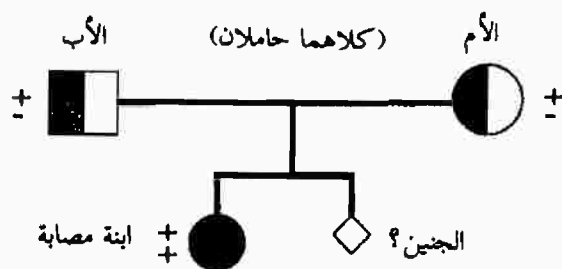
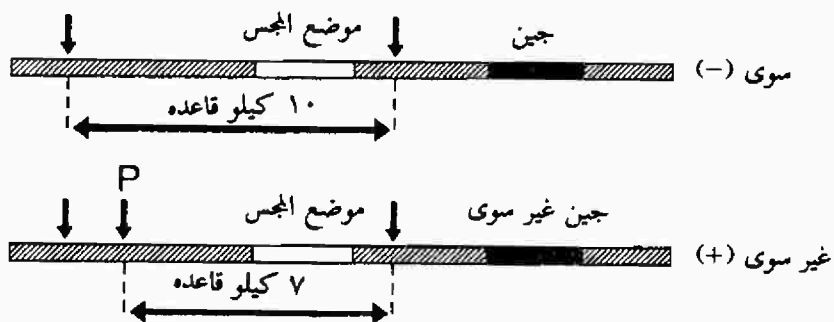
وعندما تتكسر قطعة معينة من دنا بواسطة الإنزيمات، فإنها ينتج عنها مجموعة متميزة من الشظايا. ويمكن فصل هذه الشظايا (بالتفريد الكهربى) لينتج عن ذلك نمطا مائلا لشفرة من الشرائط. وبالتالي فإنه يمكن مقارنة دنا المأخوذ من جنين مبكر أو من طفل أو من فرد بالغ مع دنا المأخوذ من أعضاء العائلة السويين وأعضاء

العائلة المصابين، وذلك لتحديد أى أماكن القصد هى التى تكون مصحوبة بجينات طافرة وأبها تكون مصحوبة بجينات سوية. وإذا كان دنا موضع البحث ينتج عنه نفس النمط مثل أعضاء العائلة المصابين، تكون هناك إذن نسبة احتمالات أعلى لوجود الجين الشاذ فى الخلايا التى أتى منها هذا الدنا (انظر شكل ٢ ، ٨). (شفرة: أشربة الرفلبات لا يمكن تعميمها كأساس لاختبار عام لأنه وإن كانت أماكن القصد متماثلة بين أفراد العائلة الواحدة، إلا أنها تختلف من إحدى العائلات للأخرى).

ومنذ بضع سنوات، وجد الباحثون أن أحد الرفلبات على الكروموزوم رقم ٤ مرتبط بموقع مرض هنتجتون. وبالتالي فإنه يمكن للمقائمين بالإستقصاء تحديد نمط الرفلب الذى يتم فصله مع المرض بتحليل عينات من دنا تؤخذ معا من أفراد العائلة المصابين ومن أفرادها المسنين غير المصابين. والأشخاص المستهدفون للخطر يمكن أن يختبروا بعدها لتحديد ما إذا كان لديهم هذا الرفلب. وحيث أن الواسمة هنا بعيدة بعض الشيء عن الجين، فإن درجة دقة الاختبار هى فحسب حوالى ٩٥ فى المائة. والاختبار يعرض عادة على الأزواج قبل الحمل بهدف تزويد أفراد العائلة بالمعلومات اللازمة لمساعدتهم على إتخاذ القرارات بشأن خيارات المستقبل وخيارات الإنجاب.

### جين التليف الحوصلى - مشكلة فى الفحص الفرزى:

فى عام ١٩٨٩ أعلن الباحثون فى مستشفى الأطفال المرضى بتورنتو وفى جامعات تورنتو وميتشيغان أنهم قد حددوا موقع الجين الطافر المسئول عن التليف الحوصلى. وكان هذا انتصارا للعاملين لاب - تشى تسوى وفرانيسيس كولنز هما وزملائهما فيما يتعلق بإستخدامهم لتكنيكات الوراثة العكسية Reverse genetics، وهى تكنيكات بارعة وإن كانت مجهدة. وفى أول الأمر درس الباحثون أفراد العائلات المصابة بالمرض، واستخدموا التحليل بالإرتباط لتحديد موضع الجين على الكروموزوم. ثم بحثوا بعدها أمر واسمات جينية أخرى على كل جانب من جانبي الجين المستهدف، وهى واسمات تورث مع جين التليف الحوصلى فى العائلات



تصوير إشعاعي أوتوماتي

شكل (٢، ٨) تشخيص ما قبل الولادة لمرض متحمى باستخدام التحليل بالإرتباط

بتباين طول شظايا التحديد (رفلب)

ملحوظة: P تدل على موقع إنزيم تحديد تبايني. ويبين التصوير الإشعاعي

الأوتوماتي أن الجنين طبيعي

المصابة. وقد حددوا موقع واسمين من هذه الواسمات وإن كانا متباعدين بما له اعتباره، وقاموا بعدها بفحص ٢٥٠ واسما آخر من هذا النوع ووجدوا اثنين هما فيما يعتقدون موجودان للدخول من الواسمين الأولين، وبالتالي فهما أقرب لجين التليف الحوصلى.

وعند هذه النقطة، إتخذ باحثو تورنتو تكتيكا يعرف بإسم المشى على الكروموزوم - أى النسخ الخضرى لكل التتابعات التى بين واسمات الأجناب وذلك فى محاولة للوقوع على الهدف. وهذه العملية يجب أن ينتج عنها نسخ خضرى للجين المطلوب. وقد استخدموا أيضا طريقة أسرع تسمى الوثب على الكروموزوم، وذلك للقفز عبر التتابعات التى لا تقبل النسخ خضرىا والتى يمكن أن تعترض المشى على الكروموزوم. على أنه قد خاب أملهم: ذلك أن جين التليف الحوصلى لم يظهر فى المنطقة ما بين الواسمين. وهكذا أخذ تسوى وكولنز وزملاؤهما فى المشى والوثب ثانية، متحركين للخارج فى كلا الاتجاهين من أحد الواسمين. والتقا بجين كان فريق بحث آخر يقوده روبرت ويليامسون فى مستشفى سانت مارى بلندن قد وجد من قبل أنه مرتبط وثيقا بجين التليف الحوصلى، وعندما حدث ذلك عرفوا أنهم يتقدمون فى الاتجاه الصحيح. وواتاهم النجاح النهائى عندما عثروا على جين له تتابع يتوافق مع تتابع دنا المنسوخ عن شظية من رنا الرسول الذى تم عزله من خلايا الغدد العرقية - وهى أحد أنواع الخلايا التى يتم فيها التعبير عن جين التليف الحوصلى. وسرعان ما أدى كشف تورنتو إلى إنشاء مجلس من دنا هو مجلس مخصوص لطفرة التليف الحوصلى. وكما أنه يستخدم فى العائلات المصابة، فقد كان مما يبدو أيضا أن من المحتمل أنه سيمكن إستخدامه سريعا كأساس لبرامج الفحص الفرسى الرئيسية فى عشائر بأكملها. على أن هذه الآمال قد خبت عندما تبين أن هذا الجين الطافر الذى تم التعرف عليه حديثا لا يوجد إلا فى حوالى ٧٥ فى المائة فقط من مرضى التليف الحوصلى. ويبدو أن هناك طفرات أخرى مسئولة عن باقى الحالات (ومن الممكن أن هناك عدد له قدره من الطفرات المختلفة). وقد أمكن منذ عام ١٩٨٩

التعرف على بعض هذه الطفرات الأخرى المسؤولة عن الاستهداف للتليف الحوصلى، ويمكن الآن الكشف عن ٨٤ فى المائة من حاملى المرض. وهذه النسبة من الكشف عن حاملى الجين قد تجعل من الفحص الفرزى العام للعشيرة أمراً أكثر معقولة.

### الأورام العصبية الليفية - إنتصار آخر للنسخ الخضرى:

أُستخدمت تكتيكات لرسم الخرائط وللنسخ الخضرى مشابهة لما استخدم ضد جين التليف الحوصلى، وقد أمدت هذه التكتيكات بنجاح جديد فى عام ١٩٩٠ حينما أعلن علماء الولايات المتحدة اكتشاف الجين الذى يسبب الأورام العصبية الليفية. ويتميز هذه المرض بظهور العديد من الأورام الحميدة، وتعوّق القدرات التعليمية، وغير ذلك من الأعراض العصبية. وقد شاع على وجه الخطأ أن صاحب هذا المرض لقب أطلقه جوزيف ميريك وهو «الرجل الفيل». وقد ثبت أن الجين هنا ضخّم، فطوله يتراوح بين نصف المليون قاعدة والمليونين. وهو يحوى على الأقل ثلاثة جينات أخرى مطمورة فيه - وهو فقط ثانى «جين ضخّم» يعثر عليه وقد عشتت من داخله تتابعات جينية أخرى. وفى هذه الحالة من غير المحتمل أن يؤدى التعرف على الجين إلى ظهور اختبار فرز يمكن استخدامه على نطاق واسع، ذلك أن الباحثين يجدون تقريباً طفرة مختلفة فى كل عائلة مصابة يتم التعرف فيها على الخلل الجينى نفسه بدلا من التعرف على واسم جينى مرتبط. وفوق ذلك فإن نصف حالات الأورام العصبية الليفية تنشأ لا عن جين طافر متوارث، وإنما تنشأ عن طفرة تلقائية تحدث لأول مرة فى الفرد المصاب.

### الفحص الفرزى لأجنة الإخصاب فى الأنابيب:

حدث فى عام ١٩٨٩ تقدم رئيسى فى الفحص الفرزى للعيوب الوراثية فى الخلايا المستقاة من أجنة ما قبل الفرس التى نتجت من الإخصاب فى الأنابيب (أى الإخصاب بإضافة الحيوانات المنوية إلى خلايا بويضات فى أدوات معملية زجاجية).

ويستخدم هذا التكنيك من أجل الزوجين اللذين يتعرضان بنسبة عالية إلى خطر إنتاج وليد يعاني من مرض وراثي خطير، ويتيح التكنيك إنتخاب الأجنة غير المصابة لغرسها في رحم المرأة، وبالتالي فإنها تكون واثقة من أن حملها سيكون خاليا من أى نسبة لخطر التعرض لهذا المرض الوراثي المعين.

وقد سجل روبرت وينستون وزملاؤه فى لندن أنهم قد استطاعوا فصل خلايا مفردة من أجنة بشرية جد مبكرة فى عمرها (٦ - ١٠ خلايا) ثم حددوا جنسها باستخدام تفاعل البوليميريز المتسلسل لتعظيم مقدار تتابع متكرر خاص بكروموزوم راى. وإجراء فصل خلية واحدة من أحد الأجنة لا يتلف سائر الجنين ولا يعوق نموه بعدها. وفى السنة التالية استخدموا هذا التكنيك ليستفيد منه أزواج عديدة ممن لديهم تاريخ لحالات مرتبطة بكروموزوم إكس، مما مكن من إنتخاب أجنة من الإناث فحسب، وبالتالي فهى غير مصابة. أما الأجنة الذكور فلا يجرى غرسها لما تتعرض له من خطر احتمال إصابتها. وهذا التكنيك يمكن له أيضا أن يمنع إجهاضا لا ضرورة له، ذلك أنه فى بعض الحالات المعينة المرتبطة بكروموزوم إكس عندما يجرى تشخيص الجنس بالبزل الأمنيوسى أو أخذ عينة من الحمل المشيمية بغرض إجهاض الحمل الذكري، قد ينتج عن أخذ العينات هكذا إجهاض لجنين غير مصاب، الأمر الذى يحدث فى نصف هذه الحالات. وهناك فائدة أخرى للتكنيك هى أن نتائج الإختبارات تكون متاحة خلال ساعات معدودة، مما يسمح بغرس الأجنة غير المصابة دون تأجيلها.

وتفاعل البوليميريز المتسلسل قد استخدمه أيضا وينستون هو روبرت ويليامسون وزملاء آخريين للكشف عن جينات التليف الحوصلى وحالات حثل ديوكين العضلى. وكان هدفهم هو الوصول إلى إمتداد من دنا قريب من الطفرة المسئولة عن التليف الحوصلى، والوصول إلى جزء من التتابع الذى يشفر لمادة الديستروفين، والذى ينتج عن طفرة حثل ديوكين العضلى. وقد قاموا بإجراء دراستهم على

بويضات غير مخصبة: والتكنيك لم يمتد بعد ليصل إلى خلايا مفردة فصلت عن الأجنة، وبهذا فإنه لا يمكن تطبيقه إكلنكيا. واستخدام تفاعل البوليميريز المتسلسل لإختبارات فرز أمراض مخصوصة له مزايا عديدة تفوق اختبارات فرز الجنس وحده: فالأمراض التي لا تكون مرتبطة بكروموزوم إكس، مثل التليف الحوصلي يمكن تضمينها في إختبار الفرز للمرضى، وبالنسبة للأمراض المرتبطة بكروموزوم إكس مثل حثل ديوكين العضلي، سيتمكن اكتشاف الأجنة الذكورية غير المصابة ليتم غرسها، أما فيما سبق فربما يتم التخلص منها بلا ضرورة.

وقد ثبت عند تطوير هذه الطرائق أن النماذج الحيوانية لها فائدة عظيمة. فقد استخدمت ماريلين مونك وزملاؤها في لندن وسائل الكشف بيوكيميايا عن أوجه الخلل الإنزيمية، كما استخدموا معها تفاعل البوليميريز المتسلسل، وذلك من أجل الكشف عن أوجه الخلل في دنا، وأمكنهم بالتالي إجراء فحص موثوق به لفرز أجنة ما قبل الغرس من سلالات فئران تحمل جينات مكافئة لتلك المستولة عن مرضين بشريين وراثيين، وهما مرض ليشنيهان وثاليسيميا بيتا. وقد تمت التشخيصات في أنابيب الاختبار على خلايا منزوعة عند طور جنين من ثمانى خلايا، وتم تقييمها بأن أُنيج للأجنة المختبرة أن تنتمى فى أم متبنة. وواصلت مونك هى وهو لدنج طريقهما بأن أظهرتا بالعمل على مواد بشرية أن مرض الخلية المنجلية يمكن تشخيصه بتعظيم مقدار فائض دنا الذى طرحته البويضة غير المخصبة فى الجسم القبطى الأول. وطريقة التناول هذه فيما ما يعد بالكثير من الوجهة الإكلنكية، ذلك أنها لا تتطلب تداولاً للجنين.

### مبادئ العلاج الجينى:

سواء كنا ننظر فى أمر العلاج الجينى للخلايا الجسدية أو العلاج الجينى للخط الجرثومى، فإن هناك ثلاثة أنواع من طرائق التناول يمكن استخدامها للتغلب على الخلل الوظيفى على المستوى الجينى. وأوضح صورة للعلاج الجينى هى بإحلال

الجين - أى أن تحمل جينات سوية مكان الطافرة التى تفشل فى أن تقوم بوظيفتها على الوجه السليم. وبالتالي فإن الحالات التى يجرى علاجها هكذا يجب أن تكون تلك التى تنتج عن جين وحيد معيوب. ويجب أن يكون الجين مما قد تم التعرف عليه ونسخه خضرىا، وسوف يتطلب الأمر تكنيكات لطرد الجين الشاذ وتطعيم الجين السوى فى الداخل. وثمة بديل ثانى لذلك وهو تصحيح الجين - أى تعديل الجين المختل وظيفيا باستخدام تكنيك مثل الإطفار الموجه إلى موقع محدد وذلك لتصحيح رسالته الشفرية الخطأ. ورغم أن هذا يبدو على الأقل فى مثل صعوبة إحلال الجين الخطأ، إلا أنه قد تم تعديل التتابعات الجينية فى العديد من الأنواع المختلفة من خلايا الثدييات. على أن أكثر تناول واعد حاليا هو إزادة الجين augmentation. وهذا يعنى إيلاج جين يقوم بوظيفته بالكامل لداخل الخلية دون أن نزيل أو نغير أولا من الجين الطافر الذى يقبع فى الخلية ولا يقوم بوظيفته.

وأيا كان التكنيك المستخدم فى العلاج الجينى للخلايا الجسدية، فإنه يستوجب إيلاج الجين (أو تعديله) داخل الخلايا التى فى النسيج المصاب. ومن الواضح أن هذا الهدف المأمول يكون بالنسبة لأنسجة مثل الدم أو نخاع العظم أبسط مما بالنسبة لأنسجة مثل الكبد أو المخ، ذلك أن الدم والنخاع أنسجة يمكن فصلها لتعالج فى المعمل، ثم يعاد حقنها. وحيث أن كل طرائق التناول هذه مازالت أساسا طرائق تجريبية، فإن الحالات التى يحتمل أنه سوف يجرى تناولها بالتحويل الوراثى هى تلك الحالات الخطيرة جداً التى ليس لها أى علاج بديل فعال.

ومن أوائل الأهداف النظرية للعلاج الجينى حالات أنيميا الخلية المنجلية وغيرها من أمراض الهيموجلوبين. على أن العمل على الحيوانات قد أظهر أن الحالات التى من هذا النوع هى أبعد من أن تكون سهلة التصحيح، وذلك فى معظمه يرجع إلى صعوبة جعل الجينات المنقولة محكومة على النحو الصحيح.

### العلاج الجينى للخلايا الجسدية - الخطوات الأولى:

اتخذت أول خطوات متماسكة نحو العلاج الجينى للخلايا الجسدية. فى السنتين

أو السنوات الثلاث الأخيرة، وقد تركزت حول أربع حالات مختلفة جد الاختلاف. وأولها هي حالة الخلايا التي تحمل الجين الطافر المسئول عن معظم حالات التليف الحوصلي، وقد تم تصحيح هذه الخلايا بإيلاج الجين السوى. ورغم أن هذا قد تم إنجازه فى أدوات المعمل الزجاجية وليس فى المرضى، إلا أن هذا الإنجاز يؤكد أن هناك إمكانات عمليا للتغلب على أجه الخلل الجينية بالتحويل الوراثة.

وقد أعلنت مجموعتان التوصل إلى هذا الإنجاز فى سبتمبر عام ١٩٩٠. واستخدم أحد الفريقين فيروس إرتجاعى لتمرير الجين السوى لداخل خلية بنكرياس سرطانة أخذت من مريض بحالة تليف حوصلي. وأخذ الجين يعمل، منتجا البروتين الذى يسبب غيابه الأعراض المميزة للتليف الحوصلي. أما الفريق الآخر فتوصل إلى نفس الهدف باستخدام الفيروس المحوّر للجدرى البقرى لإيلاج الجين لداخل خلايا مأخوذة من تلك التى تبطن مسالك الهواء البشرية. ومازال هناك طريق طويل لنقطعه - حتى نتعلم على الأقل طريقة تمرير الجين داخل خلايا المسالك الهوائية فى الإنسان المريض - أما قبل ذلك فلا يمكننا أن نأمل فى أن تساعد هذه الإكتشافات على شفاء مرض التليف الحوصلي. وأحد الإمكانيات هى إيلاج الجين باستخدام فيروس ناقل هو الفيروس الغدى adenovirus، وهو نوع من الفيروسات موجود طبيعيا فى الجهاز التنفسى.

أما وجه التقدم الثانى فمشابه لمبحث التليف الحوصلي، وفيه أولج الباحثون جينا سويا داخل خلايا ليمفاوية من مريض يعانى من مرض وراثى نادر يعرف بنقص تلصق الخلايا البيضاء، وهو مرض يجعل ضحاياه عرضة للإصابة المتعاعدة بصنوف من العدوى تهدد حياته. وباستخدام فيروس إرتجاعى كناقل، أولج الباحثون جين سى دى ١٨ CD ١٨ من النوع السوى ليعوض عن جين سى دى من النوع الشاذ وهو المسئول عن الحالة. وتم التعبير عن الجين بما جعل الخلايا تسلك مسلكا سويا. وهناك أمل الآن فى نقل الجين داخل الخلايا الأصل. وهذا يمكن أن يؤدى إلى تكوين عشيرة جديدة من الخلايا الليمفاوية السوية فى المرضى من البشر.

أما التقدم الثالث، فقد حدث في ١٩٨٩ - ١٩٩٠، وسجله ستيفن روزنبرج هو و.و. فرنش أندرسون وآخرون في معهد السرطان القومي والمعهد القومي للقلب والرئة والدم في بيشدا بالولايات المتحدة. وكان هدفهم على المدى الطويل هو زيادة فعالية علاج أمراض خبيثة معينة بأن يأخذوا من المرضى أنفسهم الخلايا الليمفاوية (نوع من خلايا الدم البيضاء) التي تتخلل ورمهم لتستخدم هي والأنتروليكين - ٢ معا. وهذا الأخير هو مادة طبيعية تحفز نمو الخلايا الليمفاوية التي تهاجم ما تتعرف على أنه نسيج أجنبي. وأخذ الباحثون أثناء أبحاثهم الأولية ليمفاويات من مرضى يعانون من حالات ميلانوما<sup>(\*)</sup> متقدمة واستخدموا أحد الفيروسات ليولوجوا داخل نوى الخلايا جينا يكسب مقاومة لمضاد حيوى معين. وقد مكنتهم ذلك من متابعة بقاء الخلايا وسلوكها عندما يعاد حقنها في المرضى. ولو تخيرنا الدقة في كلامنا فإن هذه العملية هي إذن نوع من التطبيق للوسم الجيني أكثر من أن تكون علاجا جينيا (وقد كانت العملية ناجحة وبدون أى تأثيرات جانبية). على أنه قد تم في وقت أحدث اتخاذ نفس طريقة التناول هذه لتعزيز قدرة الليمفاويات على تدمير الورم، وذلك بإعطائها جينات للإنتاج الوافر لبروتين قوى المفعول يسمى عامل نخر الورم.

والتقدم الرابع الذى أصبح أول مثل حقيقى للعلاج الجيني البشرى، موجه ضد مرض النقص المناعى المشترك الشديد (SCID). وهذا المرض نادر ويصيب ما يقرب من أربعين طفل كل سنة فى العالم كله. وقد وجد فيما يقرب من نصف الحالات التى تمت دراستها أن هناك نقص لجين إنزيم أدينوزين دى أمينيز. والنتيجة النهائية لهذا النقص هي حدوث تلف شديد فى الجهاز المناعى للمصاب بالنسبة لقدرته على الدفاع عن الجسم ضد الميكروبات الغازية. وقد ابتكر فرنش أندرسون وزملاؤه محاولات لعلاج هذا المرض باستخدام العلاج الجيني، ويتطلب ذلك أخذ

(\*) سرطان سريع الانتشار يبدأ من خلايا الجلد الملونة. (المترجم).

ليمفاويات من مرضى SCID، وإيلاج جين سوى يشفر للإنزيم، ثم حقن الخلايا البيضاء ثانية في دم المريض. وقد أجريت أول هذه المحاولات على طفلة في الرابعة من عمرها في سبتمبر عام ١٩٩٠. وفي خلال شهر معدودة فحسب أظهر الجهاز المناعي للطفلة علامات فعاليته، وفي أقل من عام أصبحت دماؤها الجارية تحوى كميات طبيعية من خلايا الدم البيضاء التى تخارب العدوى.

### السرطان والعلاج الجينى:

حيث أن معظم السرطانات البشرية مصحوبة فيما يحتمل بتعبير شاذ عن الجينات، فإن السرطان يمكن أن يعد مرضا وراثيا. وي طرح بعض الباحثين أنه يمكن استخدام النقل الجينى لمكافحة حالات خبيثة مثل بلاستوما الشبكية التى يبدو أنها تعقب حالة إيقاف نشاط جين كابح للسرطان. وتتضمن طرق البحث الأخرى إيقاف نشاط الجينات المسرطنة المسئولة عن حالات سرطان كثيرة، وإيلاج جينات داخل خلايا السرطان تجعل الخلايا حساسة على نحو متفرد لأدوية معينة.

### مشروع الطاقم الوراثى البشرى:

عندما نصل إلى التفسير النهائى للرسائل الوراثية المشفرة داخل جزيئات دنا الخاصة بنا فإن هذا سيمدنا بالإجابات النهائية عن الأسس الكيميائية للوجود البشرى. وهى سوف تساعدنا لا فحسب على فهم طريقة قيامنا بوظائفنا ككائنات بشرية، وإنما سوف تفسر لنا أيضا على المستوى الكيميائى، دور العوامل الوراثية فى العديد من الأمراض، مثل السرطان، ومرض الزهايمر، والشيزوفرينيا، وكلها أمراض تهدم فى أناس كثيرين حياتهم الفردية.

هكذا كتب جيمس واطسون الذى شارك فى إكتشاف اللولب المزدوج لدنا، وقد كتب ذلك فى مقال حديث فى مجلة «سيانس» - العلم - (واطسون ١٩٩٠ : ٤٤). وواطسون الذى يعمل الآن مديرا للمركز القومى بالولايات المتحدة لبحوث

الطاقم الوراثى البشرى كان بقوله هذا يعلق على إنطلاق مشروع رُحِب به على أنه بالنسبة لعلم البيولوجيا يكافئ مشروع أبوللو فى الستينيات لوضع رواد الفضاء فوق القمر. والهدف النهائى لهذا البرنامج الدولى الهائل هو عمل خريطة لمواقع كل الجينات التى على الكروموزومات البشرية والتى بلغ عددها مائة ألف جين أو مايقرب - وربما أمكن فى النهاية تحديد كل تنابعات أزواج القواعد فى دنا البشرى وهى قواعد يبلغ عددها ما يقرب من ثلاثة بليون زوج. وتقدر تكلفة الحصول على التنابعات كلها بثلاثة بليون دولار. أما للوصول إلى الهدف الأكثر مباشرة، أى هدف ابتداء العمل فى رسم الخريطة، فهذا قد خصصت له حكومة الولايات المتحدة ما يزيد عن ١٥٠ مليون دولار لسنة ١٩٩١، بينما قدر ما تنفقه البلاد الأوروبية والمجموعة الأوروبية بما يقرب من ٢٠ مليون دولار.

وحيث أن الجينات البشرية التى تم تحديد موقعها للآن هى فحسب ٤ فى المائة من الجينات، وحيث أن هناك أربعة آلاف أو مايقرب من الأمراض الوراثية التى تم التعرف عليها ولم يتم بعد التوصل إلى الجينات المختلة التى تسببها، إلا فيما يتعلق بحفنة معدودة منها، فإن الفائدة المحتملة للطب من مشروع الطاقم الوراثى البشرى قد تكون فائدة هائلة. وللبحث ثلاثة أهداف عريضة. وقد أمكن بالفعل إنجاز أجزاء صغيرة من كل منها قبل البدء فى هذا المشروع الضخم المشترك، وتم إنجاز ذلك بأبحاث من النوع السابق توصيفه فى هذا الفصل والفصول السابقة. وأول هدف، هو إنشاء خريطة جينية. ويتم ذلك بتسجيل التواترات التى يتم بها التوارث المشترك لخصائص معينة، وفى هذا ما يدل على أن الجينات المقابلة لهذه الخصائص توجد متقاربة على الكروموزومات. والخريطة الجينية تدل على المواقع العامة للجينات وليس على مواقع ثابتة.

ومن الناحية الأخرى فإن هناك خريطة فيزيقية تبين المسافات ما بين معالم معينة بلغة من الطول الفعلى لدنا. وتشكيل خريطة كهذه هو مسعى جديد نسبيا، يتأسس

على فكرة تكسير الطاقم الوراثى إلى قطع طيعة للتناول، بحيث يتم التعرف على الشظايا، ثم يحدد بعدها طريقة علاقة كل منها بالأخرى. وثمة آمال بأن مشروع الطاقم الوراثى البشرى سوف يسهل إنتاج هذه الخريطة التى تبين المعالم الرئيسية، خلال خمس سنوات.

وتحديد التابع يتأسس على طرائق سبق تجربتها واختبارها وإن كان هناك تحسين متواصل فى سرعتها وكفاءتها بمثل ما يتم تحسين طرائق تناول ما يتولد من كم هائل من المعطيات. وبعض علماء البيولوجيا، فى الولايات المتحدة بالذات، يرون أن تجميع تتابع كامل للطاقم الوراثى البشرى هو بمثابة الحصول على الكأس المقدس. بينما يرى أغلبية البيولوجيين أن مجهوداً كهذا لا يستحق ما سينفق عليه من الموارد. وفى المركز من هذه المحاجة، هناك الأحجية التى تقول أن مقدار دنا المخصص للجينات هو فحسب ٣ فى المائة من الطاقم الوراثى البشرى (وهو قدر يماثل ما فى الحيوانات العليا الأخرى). وباقى دنا، وهو ما يوصف غالباً بأنه كناسة Junk، قد تكون له أهميته عبر العصور التطورية كمصدر للجينات الجديدة، ولكنه قليل الأهمية بالنسبة للأغراض الطبية أو غير ذلك من الأغراض العملية.

وأكبر شظية من دنا يمكن تحديد تتابعاتها تتكون من ٣٠٠ - ٥٠٠ زوج من القواعد. وبالتالي فإنه حتى الجين المتوسط، الذى يزيد طوله عن ٢ - ٣ أمثال ذلك، ينبغى أن يتم تكسيه إلى قطع أصغر. ويتطلب الأمر استخدام العديد من إنزيمات التحديد المختلفة لتعمل على أى إمتداد واحد من دنا، حتى تنتج تتابعات متداخلة من أزواج القواعد يمكن توفيقها لتعطى لنا التتابع بأكمله. وعندما يتم تكسير طاقم وراثى إلى قطع قابلة للتناول، يتم تخزين هذه القطع «كمكتبة». وتولج كل شظية فى أحد الميكروبات وبالتالي تستنسخ خضرياً. ويصنع هذا عادة باستخدام إما إ. كولاى حيث تعرف الشظايا المولجة فيه، والتى تحوى ما يقرب من ٤٠,٠٠٠ زوج من القواعد، باسم الكوزميدات (Cosmids) وإما باستخدام الخميرة (حيث يمكن

للقطع المولجة أن تكون من ٢٥٠,٠٠٠ إلى مليون زوج من القواعد، وتسمى بالكروموزومات الإصطناعية للخميرة).

ويحتاج سيدنى برينر بأنه مع تقدم مشروع الطاقم الوراثة البشرى أماما، فإنه لا يلزم تحديد التتابع إلا بالنسبة لمئات معدودة من القواعد عند نهاية كل جين. وبالإضافة إلى أن هذا سيدل على ما إذا كان الجين قد سبق تحديد تتابعه، فإنه أيضا سيمدنا بالمعلومات الكافية التى تدل على نوع البروتين الذى يشفر له الجين. ويمكن للباحثين بعدها أن يقرروا إذا كان هذا الجين مما يحتمل أن تكون له أى أهمية.

### تجميع أطقم وراثية أخرى:

أول تتابعات كاملة لدينا تم إثباتها هى تتابعات دنا بعض الفيروسات الدقيقة التى تحوى ما يقرب من ٥,٠٠٠ زوج من القواعد. وأكبر قطعة واحدة من دنا تم تحديد تتابعاتها حتى الآن هى الطاقم الوراثة لفيروس تضخم الخلايا Cytomegalo virus الذى فيه حوالى ٢٥٠,٠٠٠ زوج من القواعد. وتوجد معامل عديدة فى سائر أنحاء العالم تعالج الآن أمر بكتريا إ. كولاى بما لها من أزواج قواعد تقرب من خمسة ملايين زوج. وبناء على برنامج بدأ به فى يناير ١٩٨٩ كجزء من برنامج المجموعة الأوروبية لفاعلية البيوتكنولوجيا، انطلق خمسة وعشرون معملا فى عشر دول أوروبية لتحديد تتابع ٣٧٠,٠٠٠ زوج من القواعد لكروموزوم خميرة بأكمله، وهم الآن ينتقلون إلى تحديد تتابعات ثلاثة أخرى من كروموزومات الخميرة التى تتألف مجموعتها الكروموزومية الكاملة من ستة عشر كروموزوم. وأحد النتائج التى ينبغى الحصول عليها من هذا البحث هى إكتشاف جينات غير معروفة من قبل، وبالتالى تحديد وظائفها فى الخلية.

وهناك مجهود دولى آخر مركزه فى كمبردج، وهدفه تحديد تتابع ١٠٠ مليون من أزواج القواعد فى الطاقم الوراثة لدودة سينورابدتس إيجانس. وهذا البحث له أصله فى مشروع أنشأه سيدنى برينر فى أوائل الستينيات لتجميع توصيف كامل

للوراثيات والبيولوجيا الجزيئية والبيولوجيا الإنمائية الخاصة بهذا الكائن الدقيق، الذى يقل طوله عن ملليمتر واحد ويتكون من ٩٥٩ خلية لاغير. ورغم أنه مازال أمام البحث بعض المسافة ليقطعها، إلا أن دودة س. إيجانس هى بالفعل أكمل ما فهمناه من بين كل الكائنات الحية متعددة الخلايا.

وقد بدأ إنطلاق الإهتمام ببحث وراثيات الفأر أثناء الخمسينيات عندما تزايد ملاحظ من أوجه شبه بين جينات الفئران وجينات البشر. بل حدث فى بعض الحالات أنه لم يتم تحديد موقع جينات لأمراض بشرية على الكروموزومات البشرية إلا بعد أن رسمت خريطة الجينات المقابلة لها فى الفأر. وتم تدريجيا جمع خريطة أكثر تفصيلا للطاغم الوراثى للفأر، وقد تم الآن تحديد مواقع ما يزيد عن ٢,٦٠٠ جين.

وقد أخذ الباحثون الأوروبيون فى ستة عشر مركزا مختلفا فى العمل أيضا على رسم خريطة للطاغم الوراثى للخنزير، مبتدئين بالبحث عن واسمات يمكن متابعة توارثها المشترك مع جينات معينة. ومن المحتمل أن تكون ثمة إهتمامات متبادلة بين هذا البحث وبين مشروع الطاقم الوراثى البشرى، ذلك أن هناك كما يبدو أوجه شبه كثيرة بين الحيوانين. وكمثل فإن الجينات التى تشغل مواقع متجاورة فى الطاقم الوراثى البشرى هى فيما يحتمل تفعل نفس الشئ فى الخنزير أيضا.